

53–59. [Urazalina S.Zh., Rogoza A.N., Balakhonova T.V. et al. The contribution of parameters of subclinical artery wall damage in the evaluation of cardiovascular risk. *Kardiologiya*. 2012; (4): 53–59. (In Russ.)]

8. Agnoletti D., Lieber A., Zhang Y. Central hemodynamic modifications in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2013; 230 (2): 315–321.

9. Kkaliagkousi E., Douma S. The pathogenesis of arterial stiffness and its prognostic value in essential hypertension and cardiovascular diseases. *Hippokratia*. 2009; 13 (2): 70–75.

10. Kidawa M. Vascular dysfunction in young patients with impaired glucose tolerance: insights from pulse wave velocity and endothelial function measurements. *Przegl. Lek.* 2002; 59 (9): 765–769.

11. Koskinen T., Kähönen M., Jula A. et al. Metabolic syndrome and short-term heart rate variability in young adults. The cardiovascular risk in young Finns study. *Diabet.*

Med. 2009; 26 (4): 354–361.

12. Laurent S., Cockcroft J., van Bortel L. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2588–2605.

13. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25 (6): 1105–1187.

14. Perlino S., Naditch-Brulle L., Farsang C. et al. Pulse pressure and heart rate in patients with metabolic syndrome across Europe: insights from the GOOD survey. *J. Hum. Hypertens.* 2013; 27: 412–416.

15. Serne E.H., Renate T.J., Etto C.E. et al. Microvascular dysfunction: a potential pathophysiological role in the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2007; 50: 204–211.

УДК 616.72-002.772: 616.12-009.72-008.64-008.331.1: 616.15

КОМОРБИДНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С КРИОГЛОБУЛИНЕМИЕЙ

Андрей Владимирович Петров*, Анна Анатольевна Заяева

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета
им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Россия

Поступила 20.07.2015; принята к печати 11.08.2015.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-12

Цель. Изучение возможной связи криоглобулинемии с заболеваниями сердца и периферических сосудов у пациентов с манифестным криоглобулинемическим васкулитом и больных ревматоидным артритом с повышенным уровнем криоглобулинов.

Методы. Был проведён анализ распространённости сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, данных ультразвукового исследования сердца и сонных артерий у 32 пациентов с криоглобулинемическим васкулитом и 129 больных ревматоидным артритом в зависимости от факта выявления повышенных титров криоглобулинов в плазме крови в сравнении с 32 практически здоровыми добровольцами контрольной группы. Выделение криоглобулинов из крови проводили по методу А.Е. Kalovidoris в модификации Н.А. Константиновой.

Результаты. У больных криоглобулинемическим васкулитом и ревматоидным артритом с бессимптомной криоглобулинемией была отмечена высокая частота распространённости артериальной гипертензии (46,8 и 34,4% соответственно), ишемической болезни сердца (15,6 и 7,9%), хронической сердечной недостаточности (9,4 и 10,5%), хронической венозной недостаточности (53,1 и 23,7%) и посттромбофлебитического синдрома (28,1 и 18,4%). При анализе данных ультразвукового исследования у больных криоглобулинемическим васкулитом и ревматоидным артритом было установлено, что криоглобулинемия сопровождается нарушением геометрии миокарда левого желудочка (соответственно у 81,3 и 65,7% больных против 12,5% в контрольной группе), диастолической дисфункцией миокарда (71,9 и 65,7% против 15,6%), увеличением доли больных с утолщением комплекса «интима-медиа» (78,1 и 36,8% против 31,2%) и атеросклеротическими бляшками (34,4 и 13,2% против 6,2%) в сонных артериях.

Вывод. Криоглобулинемию можно рассматривать как адьювантный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматизмом.

Ключевые слова: криоглобулины, криоглобулинемический васкулит, ревматоидный артрит.

COMORBID CARDIOVASCULAR SYSTEM DISORDERS IN PATIENTS WITH CRYOGLOBULINAEMIA

A.V. Petrov, A.A. Zayeva

S.I. Georgievsky Medical Academy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Aim. To study a possible association between cryoglobulinemia and cardiovascular and peripheral vascular disease in patients with symptomatic cryoglobulinemic vasculitis and rheumatoid arthritis patients with elevated cryoglobulins.

Methods. Analysis of the coexistent cardiovascular system diseases prevalence, heart and carotid arteries echocardiography data of 32 patients with cryoglobulinemic vasculitis, and 129 patients with rheumatoid arthritis depending on the fact of high cryoglobulins titers in the blood plasma compared to 32 healthy volunteers in the control group was conducted. Cryoglobulins isolation from the blood was performed using the A.E. Kalovidoris method in N.A. Konstantinova modification.

Results. In patients with cryoglobulinemic vasculitis and rheumatoid arthritis with asymptomatic cryoglobulinemia a high frequency of hypertension prevalence (46.8 and 34.4%, respectively), ischemic heart disease (15.6 and 7.9%), congestive heart failure (9.4 and 10.5%), chronic venous insufficiency (53.1 and 23.7%) and postthrombophlebotic syndrome (28.1 and 18.4%) was observed. When analyzing ultrasound data in patients with cryoglobulinemic vasculitis and rheumatoid arthritis

it has been found that the cryoglobulinemia is accompanied by left ventricular myocardial geometry violation (in 81.3 and 65.7% respectively versus 12.5% of patients in the control group), myocardial diastolic dysfunction (71.9 and 65.7% versus 15.6%), an increase in the proportion of patients with the «intima-media» complex thickening (78.1 and 36.8% versus 31.2%) and atherosclerotic plaques (34.4 and 13.2% versus 6.2%) in the carotid arteries.

Conclusion. Cryoglobulinemia can be considered as adjuvant risk factor for cardiovascular disease in patients with rheumatism.

Keywords: cryoglobulins, cryoglobulinemic vasculitis, rheumatoid arthritis.

Криоглобулинемия — этиологически гетерогенное патологическое состояние, в основе которого лежит чрезмерный синтез иммуноглобулинов и иммуноглобулин-содержащих комплексов — криоглобулинов (КГ) [7, 10, 11]. Феномен криоглобулинемии чаще всего бывает вторичным и может быть связан со злокачественными опухолевыми и лимфо-пролиферативными процессами, вирусным гепатитом С и другими инфекциями, а также с системными заболеваниями соединительной ткани и системными васкулитами, хотя у некоторых пациентов причину криоглобулинемии выявить не удаётся (идиопатическая КГ) [1, 3, 10, 13].

Патогенетическое и клиническое значение криоглобулинемии полностью не изучено. До настоящего времени непонятно, почему у одних пациентов усиленный синтез КГ проявляется кожной формой васкулита, у других развивается тяжёлое течение криоглобулинемического васкулита (КГВ) с развитием гломерулонефрита, поражением сердца, лёгких и нервной системы. В то же время у многих больных с повышенным уровнем КГ явные клинические проявления поражения сосудистого русла отсутствуют [4, 7, 9, 11, 12].

Целью нашего исследования было изучение возможной связи криоглобулинемии с заболеваниями сердца и периферических сосудов у больных клинически манифестным КГВ и ревматоидным артритом (РА) с повышенным уровнем КГ и отсутствием клинических проявлений КГВ.

Обследованы 32 больных КГВ и 129 пациентов с РА. Все больные находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» г. Симферополя и были включены в исследование после подписания формы информированного согласия, одобренного этическим комитетом университета.

Возраст больных КГВ варьировал от 37 до 63 лет, 83,5% из них составили женщины, 16,5% — мужчины. Этиологически КГВ был ассоциирован у 14 больных с хроническим вирусным гепатитом С, у 6 — со злокачественными новообразованиями, у 3 — с системными заболеваниями соединительной ткани. У всех пациентов наблюдалась геморрагическая сыпь.

Среди обследованных больных РА было 89,2% женщин и 10,8% мужчин, длительность заболевания составила от 1 до 20 лет, возраст пациентов варьировал от 19 до 76 лет. Больные РА в основном имели первую степень активности процесса, индекс DAS28 не превышал 3,2. Все больные РА принимали метотрексат в дозе 10–20 мг/нед в комбинации с фолиевой кислотой (5 мг/нед). Часть больных (42,1%) также принимали низкие дозы глюкокортикоидов (2,5–10 мг/сут в пересчёте на преднизолон).

В контрольную группу вошли 32 практически здоровых человека, которые были сопоставимы по гендерным и возрастным признакам с исследуемыми группами больных и не имели воспалительных ревматических заболеваний. В контрольной группе ишемическая болезнь сердца была диагностирована у 1 (3,1%) человека, артериальная гипертензия — у 6 (18,8%), хроническая сердечная недостаточность — у 1 (3,1), хроническая венозная недостаточность — у 2 (6,2%) человек.

Всем больным и представителям контрольной группы было проведено комплексное обследование, включавшее определение концентрации КГ в плазме крови, а также ультразвуковое исследование сердца и сосудов. Выделение КГ из плазмы крови проводили по методу А.Е. Kalovidoris в модификации Н.А. Константиновой [2]. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов проводили на аппарате Acuson-128 XP (США) в В- и М-режимах. Массу миокарда левого желудочка (ЛЖ) рассчитывали по формуле Penn Convention [6], с последующей индексацией к площади поверхности тела и вычислением индекса массы миокарда ЛЖ [5]. Для оценки геометрии ЛЖ рассчитывали относительную толщину стенок [7]. При обследовании сонных артерий измеряли толщину комплекса «интима-медиа» и изучали состояние стенок общих, наружных и внутренних сонных артерий на наличие атеросклеротических бляшек.

Содержание КГ в плазме крови у представителей контрольной группы составило 60–80 мкг/мл, что соответствует показателям нормы, полученным в работах С. Ferri и соавт. (2002) [8]. При обследовании больных повышение титров КГ зарегистрировано у

Показатели ультразвукового исследования сердца и сонных артерий

Показатель	Первая группа (n=32)	Вторая группа (n=38)	Третья группа (n=91)	Контрольная группа (n=32)
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	5,31 [4,99; 57,2]*	4,91 [4,82; 53,3]	4,88 [4,76; 53,1]	4,82 [4,61; 51,8]
Конечный систолический размер ЛЖ, см	3,45 [3,229; 3,63]*	3,31 [3,29; 3,35]*	3,18 [3,06; 3,26]	3,09 [2,98; 3,22]
Ударный объём, мл	68,52 [63,45; 73,56]	71,45 [65,39; 74,02]	71,72 [64,32; 73,97]	70,75 [67,32; 74,20]
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,13 [0,86; 1,33]*	1,02 [0,89; 1,24]*	0,98 [0,82; 1,12]*	0,87 [0,73; 0,93]
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,15 [0,93; 1,34]*	1,04 [0,88; 1,21]*	1,01 [0,85; 1,25]*	0,88 [0,75; 0,94]
ММЛЖ, г	237,52 [199,42; 254,58]*	217,45 [187,34; 228,53]*	203,54 [179,87; 215,68]*	167,55 [165,71; 171,14]
Индекс ММЛЖ	119,71 [113,32; 135,44]*	117,53 [101,20; 132,51]*	112,22 [98,72; 127,44]*	94,41 [91,5; 99,65]
ОТС ЛЖ	0,45 [0,40; 0,47]*	0,41 [0,39; 0,44]*	0,38 [0,35; 0,42]	0,36 [0,34; 0,38]
Фракция выброса, %	62,13 [53,14; 75,37]	62,75 [57,78; 73,25]	61,82 [58,36; 70,21]	66,56 [60,13; 76,27]
Диаметр левого предсердия, см	3,88 [3,61; 4,01]*	3,71 [3,63; 3,89]	3,71 [3,63; 3,89]	3,55 [3,45; 3,78]
Диаметр правого желудочка, см	2,3 [2,21; 2,42]*	2,28 [2,17; 2,43]*	2,16 [2,06; 2,38]	2,03 [2,01; 2,14]
Е/А	1,09 [0,99; 1,27]*	1,04 [0,93; 1,22]*	1,07 [0,87; 1,27]*	1,45 [1,35; 1,48]
Время изоломического расслабления, мс	96,39 [88,14; 99,91]	92,72 [80,16; 98,72]	94,52 [78,46; 99,85]	77,86 [75,28; 79,69]
Толщина комплекса «интима-медиа», мм	0,9 [0,75; 0,97]*	0,84 [0,73; 0,92]*	0,78 [0,66; 0,83]	0,65 [0,62; 0,71]
Частота утолщения комплекса «интима-медиа» общей сонной артерии, %	78,1*	36,8	35,2	31,2
Частота обнаружения атеросклеротических бляшек в сонных артериях, %	34,4*	13,2*	8,8	6,2

Примечание: ЛЖ – левый желудочек; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ОТС ЛЖ – относительная толщина стенок левого желудочка; Е/А – отношение пиковых скоростей трансмитральных потоков крови Е и А; *статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой $p < 0,05$; значения количественных показателей представлены в виде: Ме [25-й; 75-й перцентили].

Таблица 2

Частота нормальной геометрии и различных типов нарушения геометрии миокарда

Показатель	Первая группа (n=32)	Вторая группа (n=38)	Третья группа (n=91)	Контрольная группа (n=32)
Нормальная геометрия миокарда ЛЖ, %	18,7*	34,3*	41,8*	87,5
Концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ, %	3,1	2,6	2,2	0
Концентрическая гипертрофия ЛЖ, %	21,8	18,7	20,9*	9,3
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, %	56,3*	43,8*	32,9*	3,1

Примечание: ЛЖ – левый желудочек; *статистическая значимость различий с показателями контрольной группы, $p < 0,05$.

всех 32 пациентов с КГВ и 38 больных РА (в диапазоне от 80 до 372 мкг/мл). В зависимости от факта повышения уровня КГ в плазме крови все больные были разделены на три группы: первую группу составили 32 пациента с КГВ, вторую группу — 38 больных РА с повышением уровня КГ в плазме крови более 80 мкг/мл, третью группу — 91 больной РА без повышения плазменной концентрации КГ (80 мкг/мл и менее).

Статистическая обработка проведена с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Статистическую значимость различий оценивали по критерию Манна-Уитни при уровне значимости $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Также проведён корреляционный анализ.

При анализе клинической симптоматики больных первой группы (пациентов с КГВ) было отмечено, что артралгии и артрит присутствовали у 27 больных, проявления гломерулонефрита — у 5 больных, полиневропатии — у 11 пациентов; у 2 больных наблюдался клинически манифестный миокардит с болью в сердце и неспецифическими изменениями на электрокардиограмме. Уровень КГ плазмы варьировал от 97 до 1300 мкг/мл. Частота сопутствующих заболеваний сердца и сосудов у больных КГВ была следующей: артериальной гипертензии — 46,8%, ишемической болезни сердца — 15,6%, хронической сердечной недостаточности — 9,4%, хронической венозной недостаточности — 53,1%, посттромбофлебитического синдрома — 28,1%, синдрома Рейно — 56,2%.

При проведении сравнительной оценки данных ультразвукового исследования сердца и сонных артерий у больных КГВ с данными контрольной группы было установлено, что у пациентов с КГВ была повышена частота нарушений геометрии миокарда (81,3% против 12,5%, $p < 0,05$), что сопровождалось изменением многих показателей эхокардиографии, а также частоты диастолической дисфункции ЛЖ, частоты обнаружения гемодинамически незначимых атеросклеротических бляшек в сонных артериях и утолщения комплекса «интима-медиа» общей сонной артерии (табл. 1 и 2).

При сравнительном анализе клинической симптоматики РА у больных второй и третьей групп не было выявлено различий в характеристиках суставного синдрома и лабораторных показателях, хотя при проведении корреляционного анализа просле-

жена связь уровня КГ с титром ревматоидного фактора ($r=0,53$, $p=0,0238$) и уровнем С-реактивного белка ($r=0,40$, $p=0,039$). У всех 38 больных второй группы в период наблюдения и в анамнезе клинические симптомы КГВ (кожная сыпь, гломерулонефрит, полиневропатия) отсутствовали.

Частота сопутствующих заболеваний сердца и сосудов у больных второй и третьей групп была следующей: артериальной гипертензии — 34,4 и 35,2%, ишемической болезни сердца — 7,9 и 3,3%, хронической сердечной недостаточности — 10,5 и 4,4%, хронической венозной недостаточности — 23,7 и 18,7%, посттромбофлебитического синдрома — 18,4 и 9,9% соответственно.

У больных РА с бессимптомной криоглобулинемией (вторая группа) наблюдалась та же, что и у больных КГВ, тенденция к изменению эхокардиографических показателей. Отмечено повышение массы миокарда, размера полостей сердца, толщины стенок ЛЖ, а также характерное для нарушения диастолической функции ЛЖ снижение отношения пиковых скоростей трансмитральных потоков крови Е и А (Е/А) в сочетании с уменьшением времени изоволюмического расслабления миокарда. В сонных артериях у больных второй группы зарегистрированы утолщение слоя «интима-медиа» и повышение частоты обнаружения атеросклеротических бляшек (см. табл. 1).

У больных третьей группы также наблюдались изменения некоторых эхокардиографических показателей по сравнению с контрольной группой, в основном связанные с артериальной гипертензией и развитием концентрического типа ремоделирования миокарда: повышение массы миокарда, толщины стенок ЛЖ и нарушения его диастолической функции. В то же время у больных третьей группы, в отличие от второй, отсутствовали достоверные изменения относительной толщины стенок, размеров полостей сердца, толщины комплекса «интима-медиа» и частоты обнаружения атеросклеротических бляшек по сравнению с контрольной группой. В целом у больных второй группы частота нарушений геометрии ЛЖ составила 65,7%, преимущественно за счёт увеличения процентной доли эксцентрического типа гипертрофии.

При сопоставлении данных о распространённости различных типов нарушения геометрии ЛЖ у разных групп наблюдаемых больных (см. табл. 2) следует отметить общие особенности, которые могут быть связаны с

феноменом криоглобулинемии. У больных второй группы наблюдается умеренное повышение частоты нарушений геометрии миокарда в основном за счёт увеличения доли эксцентрической гипертрофии ЛЖ по сравнению с больными третьей группы и контрольной группой. У пациентов с клинически манифестным КГВ и более высокими уровнями КГ в плазме крови эта тенденция приобретает ещё большую выраженность — растёт процент больных с нарушенной геометрией ЛЖ за счёт эксцентрической гипертрофии, который становится статистически значимо выше ($p < 0,05$) показателей больных РА без криоглобулинемии, имеющих сопоставимую с данной группой распространённость артериальной гипертензии.

При проведении анализа взаимосвязи уровня криоглобулинемии с сопутствующими коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями и структурно-функциональными параметрами миокарда сила корреляционной связи (значение коэффициента корреляции) не превышала 0,6 как у больных КГВ, так и у пациентов с РА. В первой группе наибольшие значения коэффициента корреляции (r) были отмечены между концентрацией КГ и изменениями конечного диастолического размера ЛЖ ($r=0,52$, $p=0,0286$), толщиной комплекса «интима-медиа» ($r=0,48$, $p=0,0412$) и диаметром правого желудочка ($r=0,40$, $p=0,0478$). Во второй группе титры КГ в наибольшей степени коррелировали с изменениями относительной толщины стенок ($r=0,55$, $p=0,0238$), отношением Е/А ($r=0,51$, $p=0,0329$) и толщиной комплекса «интима-медиа» ($r=0,47$, $p=0,0417$).

Таким образом, криоглобулинемия ассоциируется как с повышением частоты распространённости манифестных форм заболеваний сердца, артерий и вен, так и с субклиническими изменениями миокарда в виде нарушения его геометрии (преимущественно за счёт эксцентрической гипертрофии ЛЖ), утолщения слоя «интима-медиа» и повышения частоты формирования атеросклеротических бляшек в сонных артериях. В связи с этим криоглобулинемию можно расценивать как адьювантный фактор, усугубляющий риск развития кардиоваскулярных болезней.

ВЫВОДЫ

1. У больных криоглобулинемическим васкулитом и ревматоидным артритом в сочетании с повышенным уровнем криоглобу-

линов в плазме крови отмечается высокая частота распространённости артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, хронической венозной недостаточности и посттромбофлебитического синдрома.

2. Повышение содержания криоглобулинов в плазме крови у больных криоглобулинемическим васкулитом и ревматоидным артритом ассоциируется с нарушением геометрии миокарда левого желудочка преимущественно за счёт эксцентрической гипертрофии, диастолической дисфункции и утолщения комплекса «интима-медиа» сонных артерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дюйшеева Г.М., Гурская С.В., Каневская М.З. Криоглобулинемический васкулит тяжёлого течения, ассоциированный с инфекцией вирусного гепатита С. *Клин. мед.* 2015; 93 (6): 56–61. [Dyuysheeva G.M., Gurskaya S.V., Kanevskaya M.Z. Severe HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Klinicheskaya meditsina.* 2015; 93 (6): 56–61. (In Russ.)]
2. Константинова Н.А. Криоглобулины и патология. М.: Медицина. 1999; 132 с. [Konstantinova N.A. *Krioglobuliny i patologiya.* (Cryoglobulins and pathology.) Moscow: Meditsina. 1999; 132 p. (In Russ.)]
3. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010; 720 с. [Revmatologiya. *Klinicheskije rekomendatsii.* (Rheumatology. Clinical guidelines.) Ed. by E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media. 2010; 720 p. (In Russ.)]
4. Чистякова А.В., Стуклов Н.И. Криоглобулинемия. Патогенез, клиника, подходы к терапии. *Вестн. последиплом. мед. образования.* 2013; (3): 60–62. [Chistyakova A.V., Stuklov N.I. Cryoglobulinemia. The pathogenesis, clinical approaches to therapy. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya.* 2013; (3): 60–62. (In Russ.)]
5. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Мир. 1993; 344 с. [Shiller N., Osipov M.A. *Klinicheskaya ehokardiografiya.* (Clinical Echocardiography.) Moscow: Mir. 1993; 344 p. (In Russ.)]
6. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977; 5: 613–618.
7. De Vita S., Quartuccio L., Isola M. et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 843–853.
8. Ferri C., Zignego A.L., Pileri S.A. Cryoglobulins. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55: 4–13.
9. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 1550–1558.
10. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (1): 1–11.
11. Ramos-Casals M., Stone J., Cid M., Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet.* 2012; 379: 348–360.
12. Terrier B., Krastinova E., Marie I. et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the cryoVas survey. *Blood.* 2012; 119: 5996–6004.
13. Terrier B., Cacoub P. Cryoglobulinemia vasculitis: an update. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2013; 25: 10–18.